

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE  
L'ACMTS

## Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

(finale)

### **CAPLACIZUMAB (CABLIVI — Sanofi-Aventis Canada)**

Indication : comme traitement du purpura thrombocytopénique thrombotique acquis chez l'adulte.

### **RECOMMANDATION**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS ne recommande pas le remboursement du caplacizumab dans le traitement du purpura thrombocytopénique thrombotique acquis chez l'adulte.

Gamme de produits : Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament  
Version : Finale  
Date de publication : 1<sup>er</sup> septembre 2020  
Longueur du rapport : 9 pages

**Avis de non-responsabilité :** L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par-là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**Caviardage :** À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux Common Drug Review Confidentiality Guidelines.

**L'ACMTS :** L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement :** L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

## CAPLACIZUMAB (CABLIVI — SANOFI-AVENTIS CANADA INC.)

Indication : comme traitement du purpura thrombocytopénique thrombotique acquis chez l'adulte.

### Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS ne recommande pas le remboursement du caplacizumab dans le traitement du purpura thrombocytopénique thrombotique acquis (PTTa) chez l'adulte.

### Motifs de la recommandation

1. Bien qu'un essai comparatif randomisé (ECR) de phase III, à double insu (HERCULES, n = 145), mené chez des adultes atteints de PTTa recevant un traitement par plasmaphérèse et immunosuppression montre que le caplacizumab écourte de façon statistiquement significative le temps écoulé avant la normalisation de la numération plaquettaire, cet essai ne permet pas, en raison de sa conception, d'évaluer les effets du caplacizumab sur les résultats d'importance clinique comme la survie, la réduction des lésions organiques, le recours aux services de soins de santé ou les récurrences à long terme du PTTa. Compte tenu du mode d'action du caplacizumab, le CCEM n'est pas en mesure de déterminer la portée clinique de la corrélation entre le temps écoulé avant la normalisation de la numération plaquettaire et les résultats cliniques susmentionnés. Les limites dans la conception des études examinées empêchent également d'établir si le caplacizumab a une utilité clinique pertinente par rapport à un traitement par plasmaphérèse et immunosuppression seulement.
2. L'étude HERCULES et un ECR de soutien de phase II (TITAN, n = 75) apportent des données comparant les effets du caplacizumab et d'un placebo sur un nombre maximal de deux épisodes de PTTa, ce qui empêche le CCEM d'établir le bénéfice (le cas échéant) du caplacizumab au-delà de la durée des essais.
3. La variabilité de l'histoire naturelle du PTTa ainsi que les limites liées à la conception et à l'analyse de l'étude HERCULES ne permettent pas au CCEM de définir la sous-population de patients qui serait la plus susceptible de bénéficier d'un traitement par le caplacizumab.

### Points de discussion

- Le CCEM note que, bien que le PTTa soit une affection rare et grave, la nature de la maladie et l'administration des traitements actuels ne permettent pas de mener des essais randomisés bien conçus.
- Le CCEM mentionne le fait que, pendant toute la durée de l'étude HERCULES, le traitement par le caplacizumab a été associé à une réduction numérique du volume total de plasmaphérèses administrées et de leur durée, comparativement au placebo. Cependant, il existe un déséquilibre au regard des caractéristiques initiales des deux groupes, attribuable à l'absence de comparaisons statistiques prédéfinies dans l'analyse des données, auquel s'ajoute un manque de données sur les résultats cliniques à long terme, ce qui complique l'interprétation des résultats.
- L'un des résultats importants relevés par les patients est la réduction du risque et du taux de récurrence de la maladie. Regrettablement, les faiblesses dans la conception de l'étude HERCULES et sa durée insuffisante empêchent d'évaluer les effets du caplacizumab sur le taux de récurrence au-delà de la durée de l'essai.
- Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, le pourcentage de patients ayant reçu du rituximab au cours de l'étude HERCULES est supérieur à celui auquel on s'attendrait au Canada. Étant donné que 40 % des patients ont reçu le caplacizumab en combinaison avec du rituximab (ainsi que des plasmaphérèses et des corticostéroïdes) pendant l'étude HERCULES, il est difficile de savoir si les effets du caplacizumab observés dans l'essai le seraient aussi dans la pratique canadienne.

### Contexte

Le caplacizumab est un nanocorps bivalent humanisé qui cible le domaine A1 du facteur von Willebrand, bloquant ainsi son interaction avec les plaquettes. L'indication homologuée par Santé Canada porte sur le traitement du PTTa chez l'adulte, en combinaison avec un traitement par plasmaphérèse et immunosuppression. Le caplacizumab est offert en poudre pour solution (11 mg par flacon) pour injection intraveineuse (i.v.) ou sous-cutanée (s.c.), que l'on doit administrer après l'amorce de la plasmaphérèse, selon le calendrier posologique recommandé suivant :

- Premier jour du traitement : injection d'une dose de 11 mg en bolus i.v. au moins 15 minutes avant la plasmaphérèse, puis injection d'une autre dose de 11 mg par voie s.c. après la plasmaphérèse, le même jour.
- Jours suivants du traitement, pendant la période d'administration des plasmaphérèses : injection quotidienne d'une dose de 11 mg par voie s.c. après la plasmaphérèse.
- Après la période de traitement par plasmaphérèse : injection quotidienne d'une dose de 11 mg par voie s.c. pendant 30 jours après la dernière séance de plasmaphérèse. Si des signes de la maladie sous-jacente persistent après le premier cycle de traitement, tels que la réduction de l'activité de l'enzyme ADAMTS-13 (métalloprotéinase-13 contenant un domaine désintégrine et des motifs thrombospondines), le traitement peut être prolongé pendant une période maximale de 28 jours.

D'après la monographie, il faut cesser d'administrer le caplacizumab si le patient subit plus de deux récurrences du PTTa pendant le traitement. Des cas de récurrence survenus peu après l'arrêt du traitement par le caplacizumab ont été rapportés, notamment chez les patients dont la maladie auto-immune sous-jacente n'était pas résolue.

## Historique de l'examen du médicament

Le caplacizumab n'a jamais fait l'objet d'un examen par le Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS dans le traitement du PTTa.

## Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a pris en considération l'information suivante préparée par l'ACMTS : une revue systématique d'un ECR sur le caplacizumab, une revue des données connexes issues d'un ECR de phase II et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du promoteur. Il a également pris en compte l'opinion de cliniciens experts spécialistes du traitement du PTTa et les commentaires de groupes de défense des intérêts des patients à propos des résultats du traitement et d'aspects importants pour les patients.

### Résumé des observations de patients

Un groupe de défense des intérêts des patients, la fondation Answering TTP (avec l'appui de la Canadian Organization for Rare Disorders), a transmis des commentaires au sujet de l'examen de ce médicament. Le point de vue des patients a été obtenu à l'aide d'un sondage et d'entrevues menées auprès de patients, d'aidants, de membres des familles, ainsi que de professionnels de la santé, au Canada et dans d'autres pays. Voici le résumé des principaux commentaires :

- La fondation Answering TTP indique que les défis liés au PTTa résultent principalement des épisodes aigus de la maladie, qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital et nécessitent des soins intensifs. Les épisodes de PTTa ont des répercussions importantes sur la qualité de vie des patients. Les patients canadiens éprouvent un sentiment de frustration relativement aux difficultés à obtenir un diagnostic initial et à recevoir rapidement des soins lors d'un épisode aigu. En outre, les patients soulignent le fardeau financier associé à la maladie et au traitement.
- Presque tous les répondants au sondage avaient déjà reçu des plasmaphérèses et des corticostéroïdes, et 70 % d'entre eux avaient déjà pris du rituximab ou en prenaient. Pour certains patients, l'accès rapide au traitement par plasmaphérèse pose problème. Les patients indiquent que les options de traitement efficaces sont limitées lorsque les plasmaphérèses ne permettent pas de stabiliser la numération plaquettaire. Ils signalent également les effets indésirables, parfois graves, des plasmaphérèses, ainsi que ceux associés aux corticostéroïdes et aux autres traitements du PTTa.
- Environ 5 % à 6 % des répondants avaient déjà reçu du caplacizumab. La rétroaction au sujet du traitement par le caplacizumab était positive, en particulier en ce qui concerne le temps de réponse (normalisation du nombre de plaquettes), la durée du séjour à l'hôpital et l'amélioration du bien-être physique et mental. Les patients mentionnent également les effets secondaires minimes associés à l'emploi du caplacizumab (saignements peu abondants en général et touchant des tissus mous comme les gencives).
- Les patients indiquent qu'ils aimeraient disposer d'un nouveau traitement leur permettant d'accélérer la normalisation de la numération plaquettaire, de réduire la fréquence et la durée des plasmaphérèses, d'écourter les séjours à l'hôpital, de reprendre une vie normale plus rapidement, ainsi que de prolonger leur survie et de réduire les récurrences de la maladie.

## Essais cliniques

La revue systématique porte sur un ECR de phase III, à double insu (HERCULES, n = 145), évaluant l'efficacité et l'innocuité du caplacizumab chez des patients adultes atteints de PTTa. Les participants admissibles ont été répartis au hasard dans deux groupes, l'un recevant le caplacizumab à une dose de 11 mg et l'autre recevant le placebo. Tous les patients recevaient également le traitement de référence consistant en l'administration de plasmaphérèses et de corticostéroïdes, ainsi que d'autres médicaments immunosuppresseurs, conformément aux protocoles de prise en charge du PTTa en vigueur dans le centre où se déroulait l'étude. La phase de traitement à double insu consistait en une période d'administration quotidienne de plasmaphérèses suivie d'une période de 30 jours. Le traitement assigné au départ (caplacizumab ou placebo) pouvait être prolongé de 7 à 28 jours si le patient présentait des facteurs de risque de rechute de l'épisode de PTTa initial. Les patients ayant subi une première exacerbation ou une rechute de l'épisode de PTTa durant la phase de traitement à double insu de l'essai HERCULES recevaient le caplacizumab en mode ouvert, en combinaison avec des plasmaphérèses administrées tous les jours, sans égard au traitement assigné au départ. À l'issue du traitement, tous les patients faisaient l'objet d'un suivi pendant quatre semaines. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité de l'étude était le temps écoulé avant la réponse plaquettaire (définie par l'atteinte d'un nombre de plaquettes  $\geq 150 \times 10^9/L$  pour la première fois, suivie de l'arrêt des séances quotidiennes de plasmaphérèse dans les cinq jours). Les autres critères d'évaluation de l'efficacité comprenaient la prévention des récives de PTTa, la prévention du PTTa réfractaire, la prévention des manifestations thromboemboliques majeures, la normalisation des marqueurs de lésions organiques, ainsi que les séjours en unité de soins intensifs (USI) ou à l'hôpital dus à des épisodes de PTTa. Un critère composite incluant le décès lié au PTTa, la récive du PTTa ou une manifestation thromboembolique survenant pendant le traitement a également été évalué. La qualité de vie liée à la santé, quant à elle, n'a pas fait l'objet d'une évaluation. La durée médiane d'exposition au caplacizumab durant la phase à double insu était de 35 jours (maximum de 65 jours).

Les principales limites de l'essai HERCULES sont les biais éventuels minant les résultats de l'étude, qui sont dus à un déséquilibre sur le plan des caractéristiques initiales des patients, à l'incertitude entourant la validité de la numération plaquettaire aux fins d'évaluation de l'effet du traitement, au manque de données pour certains critères d'évaluation de l'efficacité ainsi qu'à l'absence d'analyse statistique ou d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité de certains critères d'évaluation secondaires de l'efficacité jugés importants sur le plan clinique. Les bénéfices cliniques à long terme et les effets néfastes du traitement n'ont pas été étudiés dans le cadre de l'étude HERCULES en raison de sa durée.

## Critères d'évaluation

Les critères d'intérêt ont été définis a priori dans le protocole de la revue systématique de l'ACMTS. Parmi ces critères, le Comité a examiné la survie, la réduction du recours aux plasmaphérèses, les récives du PTTa, les lésions aux organes, la prévention des manifestations thromboemboliques majeures, la prévention du PTTa réfractaire au traitement, la réponse plaquettaire et l'hospitalisation due à des épisodes de PTTa. Le Comité a également pris note de l'absence de données sur la qualité de vie liée à la santé.

## Efficacité

### *Survie*

Un patient recevant le caplacizumab est décédé durant la période de suivi pendant laquelle le médicament n'était pas administré; le décès n'a pas été considéré comme lié au caplacizumab par les chercheurs. Trois patients recevant le placebo sont décédés durant la période d'administration quotidienne des plasmaphérèses.

### *Réduction du recours aux plasmaphérèses*

Pendant toute la durée de l'étude, le traitement par le caplacizumab a été associé à un raccourcissement de la période d'administration des plasmaphérèses comparativement au placebo (nombre moyen de jours avec le caplacizumab : 5,8; erreur type [ET] : 0,5; nombre moyen de jours avec le placebo : 9,4; ET : 0,8 avec le placebo). Ce traitement a également été associé à une réduction du volume total des plasmaphérèses par rapport au placebo (respectivement 21,3 litres [ET : 1,6] et 35,9 litres [ET : 4,2]). D'après les experts cliniciens consultés aux fins de la présente revue, les différences entre les groupes concernant le nombre de

jours de traitement par plasmaphérèse et le volume des plasmaphérèses sont pertinentes sur le plan clinique. Cependant, l'absence de comparaisons statistiques dans l'analyse de ces données complique l'interprétation des résultats.

#### *Récidives du PTTa*

Pendant toute la durée de l'étude, une proportion statistiquement et significativement ( $p = 0,0004$ ) plus faible de patients dans le groupe du caplacizumab (neuf patients; 12,7 %) que dans celui du placebo (28 patients; 38,4 %) a présenté une récurrence du PTTa, s'étant manifestée par une exacerbation ou une rechute. Durant la période de traitement à double insu, 3 patients (4,2 %) traités avec le caplacizumab ont subi des exacerbations, contre 28 (38,4 %) dans le groupe du placebo. Durant la période de suivi, six patients (9,1 %) ont subi une récurrence dans le groupe du caplacizumab, contre zéro dans celui du placebo.

#### *Lésions organiques*

Le temps médian écoulé jusqu'à la normalisation des trois marqueurs de lésions aux organes (lactate déshydrogénase, troponine cardiaque et créatinine sérique) a été de 2,86 jours (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 1,93 à 3,86) dans le groupe du caplacizumab et de 3,36 jours (IC à 95 % de 1,88 à 7,71) dans celui du placebo.

#### *Prévention des manifestations thromboemboliques majeures*

Pendant toute la période de traitement, le nombre de patients ayant subi des manifestations thromboemboliques majeures est similaire entre le groupe du caplacizumab (8,5 %) et le groupe du placebo (8,2 %).

#### *Prévention du PTTa réfractaire au traitement*

Durant la période de traitement à double insu, trois patients (4,2 %) dans le groupe du placebo ont été considérés comme atteints de PTTa réfractaire, mais aucun patient dans le groupe du caplacizumab; la différence entre les groupes à cet égard n'est pas statistiquement significative.

#### *Réponse au regard de la numération plaquettaire*

On observe une réduction statistiquement significative du temps écoulé jusqu'à la normalisation de la numération plaquettaire dans le groupe du caplacizumab, par rapport à celui du placebo (rapport des taux pour la normalisation de la numération plaquettaire [IC à 95 %] de 1,55 [1,09 à 2,19];  $p = 0,01$ ), le temps médian jusqu'à la normalisation étant de 2,69 jours dans le groupe du caplacizumab et de 2,88 jours dans celui du placebo.

#### *Hospitalisation due à des épisodes de PTTa*

Le nombre moyen (ET) de jours passés dans une USI durant la période d'administration quotidienne des plasmaphérèses est de [redacted] dans le groupe du caplacizumab et de [redacted] dans celui du placebo. Pendant toute la durée de l'étude, y compris les quatre semaines de suivi, les patients dans les groupes du caplacizumab et du placebo ont passé respectivement [redacted] et [redacted] dans une USI.

De même, la durée moyenne (ET) des séjours à l'hôpital est plus courte dans le groupe du caplacizumab ([redacted] durant la période de traitement à double insu [redacted] et tout au long de l'étude, y compris le suivi) que dans celui du placebo ([redacted] durant la période de traitement à double insu et [redacted] tout au long de l'étude, y compris le suivi).

Aucune comparaison statistique n'est présentée pour les différences quant au nombre de jours passés en USI et à l'hôpital.

#### **Effets néfastes (innocuité)**

Pendant toute la durée de l'étude HERCULES, presque tous les patients ont signalé des événements indésirables : 97,2 % dans le groupe du caplacizumab et 97,3 % dans celui du placebo. Les effets indésirables les plus courants dans le groupe du caplacizumab sont l'épistaxis, les céphalées, les saignements gingivaux, l'urticaire, la pyrexie, la fatigue, les nausées et les épisodes de PTTa. Il y a eu moins d'événements indésirables graves avec le caplacizumab (28 patients; 39,4 %) qu'avec le placebo (39 patients; 53,4 %) sur l'ensemble de la durée de l'étude. Les épisodes de PTTa sont l'événement indésirable le plus souvent signalé, et leur fréquence

est plus élevée dans le groupe du placebo (39,7 %) que dans celui du caplacizumab (12,7 %). Cinq patients (7,0 %) traités avec le caplacizumab et neuf patients (12,3 %) ayant reçu le placebo ont abandonné l'étude ou le traitement à cause d'effets indésirables.

Dans la revue de l'ACMTS, les épisodes de saignement, les réactions d'hypersensibilité et la formation d'anticorps antimédicament sont définis au préalable comme étant des événements indésirables d'intérêt. La fréquence des épisodes de saignement est semblable entre les groupes de traitement, ces épisodes concernant 49 patients (69 %) dans le groupe du caplacizumab et 49 patients (67,1 %) dans celui du placebo. De même, la fréquence des réactions d'hypersensibilité [REDACTED] et la formation d'anticorps antimédicament (caplacizumab : 2,8 %; placebo : 1,4 %) sont comparables entre les groupes pendant l'ensemble de l'étude.

### Autres données probantes pertinentes

Dans le cadre de sa revue, l'ACMTS considère l'étude TITAN comme une étude venant appuyer l'ECR pivot HERCULES. TITAN est un ECR de phase II, multicentrique, à simple insu, avec groupes parallèles, contrôlé par placebo, qui a été mené auprès de patients adultes symptomatiques et présentant des épisodes aigus de PTTa nécessitant un traitement par plasmaphérèse. Environ 90 % des patients dans chaque groupe ont reçu des corticostéroïdes en concomitance. L'étude TITAN a admis 75 patients en tout; 36 ont reçu le caplacizumab et 39, le placebo. Le critère d'évaluation principal de l'étude est la réponse plaquettaire confirmée. La durée moyenne approximative du traitement par le caplacizumab est de 38 jours (maximum de 77 jours).

Les patients traités avec le caplacizumab ont obtenu une réponse plaquettaire confirmée plus rapidement que ceux ayant reçu le placebo (rapport des risques instantanés de 2,20; IC à 95 % de 1,28 à 3,78;  $p = 0,005$ ).

Sur le plan de l'innocuité, presque tous les patients ont éprouvé au moins un événement indésirable, et plus de la moitié ont présenté au moins un événement indésirable grave. Le PTTa représente l'événement indésirable grave le plus fréquent. Les épisodes graves de PTTa et de saignement sont plus fréquents avec le caplacizumab qu'avec le placebo.

[REDACTED], et des épisodes de saignement sont rapportés chez respectivement 54,3 % et 37,8 % des patients traités.

Bien que l'essai TITAN semble indiquer que le caplacizumab est plus efficace que le placebo chez les patients recevant des plasmaphérèses et des corticostéroïdes, l'interprétation des résultats est limitée par des préoccupations liées à la validité interne de l'étude, et plus précisément, au devis à simple insu, au critère d'évaluation principal de l'efficacité et au manque d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses statistiques. Par ailleurs, le manque de centres ayant participé à l'étude au Canada et le fait que tous les patients n'aient pas reçu de corticostéroïdes et que les caractéristiques démographiques de l'étude puissent ne pas refléter la diversité de la population de patients atteints de PTTa au Canada sont autant de facteurs pouvant limiter la généralisation des résultats au contexte canadien.

### Coût et rapport coût/efficacité

Le prix soumis du caplacizumab est de 6 200 \$ pour une dose de 11 mg. En prenant comme hypothèse une durée de traitement de 37,2 jours (c.-à-d. le temps moyen d'exposition des patients au caplacizumab dans le groupe du traitement de référence de l'essai HERCULES; la durée maximale de traitement rapportée étant de 65 jours), le coût du caplacizumab pour la prise en charge d'un épisode de PTTa est de 236 840 \$ par patient (maximum de 409 200 \$).

Le promoteur a présenté une analyse coût-utilité comparant le caplacizumab administré en combinaison avec le traitement de référence au traitement de référence seul, chez des adultes atteints de PTTa, en adoptant la perspective d'un payeur public de soins de santé canadien. Le traitement de référence consiste en l'administration de plasmaphérèses et d'un schéma de corticothérapie comprenant l'administration de prednisolone par voie i.v. pendant trois jours, puis de prednisone par voie orale pendant la durée des plasmaphérèses quotidiennes, ainsi que la semaine suivante. Les patients peuvent également recevoir d'autres médicaments immunosuppresseurs, comme le rituximab. L'analyse est menée sur un horizon temporel équivalant à la durée de vie (60 ans), selon des cycles de trois mois. Les patients entrent dans le modèle dans un état de PTTa aigu et peuvent, pendant le premier cycle, subir des événements ayant des conséquences à long terme, comme un infarctus du myocarde (IM), un AVC ou le décès. Ils peuvent également présenter pendant le premier cycle d'autres événements indésirables, tels qu'une complication liée aux plasmaphérèses, ou un risque d'exacerbation, défini par une baisse de la numération plaquettaire après la normalisation initiale, nécessitant la reprise

du traitement quotidien par plasmaphérèse dans les 30 jours suivant son arrêt. Les risques relatifs de survenue de ces événements dans le groupe du caplacizumab sont tirés de l'essai HERCULES, alors que la probabilité sous-jacente de subir chacun de ces événements dans le groupe du traitement de référence dérive de sources diverses. À l'issue du premier cycle, les patients qui sont toujours en vie passent à la phase de rémission dans un état de santé défini par l'IM chronique ou l'AVC chronique s'ils avaient subi respectivement un IM ou un AVC, ou dans un état de santé défini par l'absence d'affection neurologique ou cardiaque. L'analyse n'ayant modélisé qu'un seul épisode de PTTa, les patients restent ensuite dans leurs états de rémission respectifs jusqu'au décès. Ces états de santé sont associés à des coûts, à des valeurs d'utilité et à des risques de mortalité différents. Les patients se trouvant dans l'état de rémission défini par l'absence d'affection neurologique ou cardiaque présentent des taux de mortalité et des scores d'utilité comparables à ceux de la population générale. Une valeur de désutilité est attribuée aux patients pour un épisode aigu de PTTa et un facteur de multiplication de l'utilité aigu et chronique est utilisé pour représenter l'effet d'événements d'IM ou d'AVC. Les coûts comprennent l'hospitalisation dans une USI et dans un service de médecine interne, l'acquisition et l'administration des plasmaphérèses, l'acquisition du caplacizumab et des autres pharmacothérapies (c.-à-d. prednisolone, prednisone et rituximab), les analyses de laboratoire ainsi que les visites chez les spécialistes.

L'ACMTS a cerné certaines limites dans le modèle soumis par le promoteur :

- L'analyse du promoteur ne prend en compte qu'un seul épisode de PTTa, ce qui ne cadre pas avec le fait que de nombreux patients subissent plusieurs récurrences au cours de leur vie.
- Le modèle économique ne prend pas en compte la totalité des décès survenus avec le traitement par le caplacizumab au cours de l'essai HERCULES. L'approche utilisée pour modéliser la mortalité durant un épisode aigu de PTTa amplifie le bénéfice du traitement par le caplacizumab utilisé en combinaison avec le traitement de référence sur le plan de la survie.
- Le modèle soumis n'inclut pas les récurrences de PTTa survenues plus de 30 jours après l'arrêt des plasmaphérèses dans l'essai HERCULES, bien que ces récurrences soient survenues au cours de la période de suivi modélisée pendant le premier cycle.
- Le promoteur suppose que le taux de mortalité des patients en rémission est identique à celui observé dans la population générale, bien que les taux rapportés dans les études d'observation à long terme soient supérieurs. Par ailleurs, la mortalité globale est sous-estimée.
- Le score d'utilité lié à la santé chez les patients en rémission n'ayant pas subi d'AVC ni d'IM est probablement surestimé et pourrait ne pas être généralisable au contexte canadien.
- L'incertitude associée au risque relatif de décès, d'IM et d'AVC durant l'épisode de PTTa est sous-estimée, car le coefficient de variation utilisé était arbitraire.

L'ACMTS a tenté de résoudre la plupart de ces limites. L'analyse du scénario de référence qu'elle a réalisée tient compte du nombre total de décès et de récurrences ayant eu lieu dans le groupe du caplacizumab de l'essai HERCULES afin de fournir de nouvelles estimations des risques relatifs. Elle incorpore également le taux de mortalité accru chez les patients en rémission fondé sur les taux rapportés dans une étude d'observation, des scores d'utilité plus récents établis au Canada, ainsi qu'une modification de l'utilité afin de refléter la qualité de vie réduite des patients atteints d'affections chroniques. Elle capture aussi l'incertitude inhérente à l'essai HERCULES pour certains paramètres de risque relatif. Selon l'analyse du scénario de référence de l'ACMTS, le rapport coût-efficacité différentiel (RCED) du caplacizumab en combinaison avec le traitement de référence, comparativement au traitement de référence seul, est de 237 053 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). Par conséquent, pour un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ, une réduction du prix du caplacizumab d'environ 75 % serait nécessaire pour que le traitement soit considéré comme rentable.

L'incertitude reliée au seuil de rentabilité du caplacizumab utilisé en combinaison avec le traitement de référence n'a pas pu être résolue, l'ACMTS n'ayant pu prendre en compte les épisodes futurs de PTTa, en particulier la possibilité que le caplacizumab les atténue ou les retarde, ou les coûts associés à la prise en charge des épisodes aigus ultérieurs. Dans l'essai HERCULES, l'utilisation du caplacizumab en combinaison avec le traitement de référence a été associée à [REDACTED], qui représente un déterminant important dans l'analyse économique. Le nombre supplémentaire d'AVAQ gagnées dans le cadre du modèle est principalement estimé à partir de la période de rémission extrapolée plutôt que de la phase aiguë de la maladie pour laquelle on dispose de données. Par



conséquent, les hypothèses relatives au gain d'années de vie et à la qualité de vie des patients qui survivent à un épisode de PTTa constituent également des déterminants importants des résultats de l'analyse cout-efficacité.

## Membres du CCEM

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Rakesh Patel, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M<sup>me</sup> Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

## Réunion du 19 février 2020 (premier examen)

### Absences

Aucune.

### Conflits d'intérêts

Aucun.

## Réunion du 19 août 2020 (reconsidération)

### Absences

Un membre du CCEM est absent.

### Conflits d'intérêts

Aucun.